

**DIE MEDIKAMENTÖSE HEMMUNG VON DROHENDEN
FEHLGEBURTEN MIT DEM KATECHOLAMINABKÖMMLINGEN
DUVADILAN UND DILATOL**

Walter Terletzki

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung
des städtischen Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Professor Dr. G.K. Döring

Die medikamentöse Hemmung von drohenden Fehlgeburten
mit dem Katecholaminabkömmlingen Duvadilan und Dilatol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walter Terletzki

München
1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. K. Döring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander

Dekan: Prof Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24 7. 73

Inhalt

=====

	Seite
A Einführung	1 - 3
1, Allgemeine Problemstellung	1
2, Kausalität der Aborte	1 - 3
B Literaturübersicht	3
1, Historisches über die Entwicklung neuer Medikamente	3 - 5
2, Die klinische Erprobung	5 - 7
C Material und Methodik	8 - 22
1, Das Patientengut und ihre Aufteilung	8 - 9
2, Methodik	9 - 12
3, Die Anamnese und ihr Einfluß auf die Gravidität	13 - 14
4, Aufnahmebefund und Therapiechancen	14 - 15
5, Dosierung der Medikamente	15 - 16
6, Verträglichkeit der Medikamente	17 - 22
D Ergebnisse	22 - 26
1, Erfolgsquoten bei DUVADILAN-Behandlung	22 - 24
2, Erfolgsquoten bei DILATOL-Behandlung	24 - 25
3, Frühgeburten und perinatale Sterblichkeit	25 - 26
E Diskussion	26 - 29
1, Besprechung der Ergebnisse	26 - 27
2, Beurteilung	27 - 29
3, Anwendung von Uterusrelaxantien in der Ambulanz	29
4, Weitergehende Versuche mit Uterusrelaxantien	29
F Zusammenfassung	30 - 31
G Literaturverzeichnis	32 - 33

Einführung

A Allein in der Bundesrepublik sterben heute noch an die 30 000 Kinder ante, intra und post partum. Hinzu tritt eine ziemliche Fehlgeburtenrate von etwa 10% aller Schwangerschaften während der ersten beiden Trimenen. Da der Fetus während der ersten 27 Wochen so gut wie keine extrauterine Überlebenschance hat - bis zu dieser Zeit sind zwar alle Organe angelegt, aber noch nicht ausgereift, z.B. Hirn (Atemzentrum u.a.) oder Leber (Stoffwechsel und Entgiftung) -, ist es von erheblicher Bedeutung, eine wirksame Therapie für die Erhaltung der Schwangerschaft bei drohenden Aborten zu entwickeln sowohl als Prophylaxe wie auch bei manifesten Abortbestrebungen. Neben vielen anderen Medikamenten bieten sich dafür auch die beiden Substanzen Isoxsuprin = DUVADILAN und Buphenin = DILATOL an.

Kausalität der Aborte

Die frühzeitigen Abortbestrebungen haben eine verschiedene Ätiologie: Diese reicht von Infektionskrankheiten der Mutter bis zu Chromosomenveränderungen in der bereits befruchteten Eizelle.

Von den Infektionskrankheiten seien Tuberkulose, Listeriose, Lues und Hepatitis infectiosa genannt. Ebenso können Koagulopathien der Mutter, Stoffwechselkrankheiten und hormonale Insuffizienz mütterlicherseits einen Abort provozieren. Eine Schuld an der Abortrate darf man auch placentaren und embryonalen Mißbildungen geben, sei es, daß sie durch Medikamente (Thalidomid) hervorgerufen oder auch ungeklärter Natur sind. Wie sich die verschiedene Ätiologie auf die therapeutischen Erfolgchancen auswirkt, zeigt Tabelle 1 (nach WOLFF, C.-H., aus: Deutsches Ärzteblatt Heft 33 v. 15.8.70).

(Eingetragene Warenzeichen sind mit Großbuchstaben geschrieben.)

Tab. 1: Die Genese des Partus immaturus und die therapeutische Erfolgchance bei einer nachfolgenden Gravidität (nach WOLFF)

Keine:

Alter der Patientin
Parität
Mehrlingsschwangerschaft
fetale Mißbildungen
Zykluslabilität

Bedingte:

uterine Mißbildungen
hypoplastischer Uterus
Uterus myomatosus
Rhesusinkompatibilität
vorzeitiger Blasensprung
Placenta praevia

Befriedigende:

Stoffwechselerkrankungen
Zervixinsuffizienz
körperliche Überbelastung
mechanische und psychische Traumen
soziologische Faktoren

Bisherige Behandlung von drohenden Fehlgeburten

Zunächst erhebt sich die Frage, wie bisher ein Abortus imminens - ohne Beachtung der Genese - behandelt wurde und wie groß der Erfolg dieser Behandlung war.

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten:

- a) Die konservative rein medikamentöse Therapie und
- b) die chirurgische Therapie bei entsprechender Indikation.

Die konservative Therapie besteht in strenger Bettruhe und medikamentöser Behandlung von Grundkrankheiten, also z. T. prophylaktischen Maßnahmen, oder dem Versuch, aktive Abortbestrebungen, so die Wehentätigkeit und die Loslösung der Placenta zu verhindern bzw. zum Stillstand zu bringen. Die in den letzten Jahren dafür eingesetzten Pharmaka waren sehr vielfältig. Doch die Erfolge, die man sich davon versprach, waren nicht gerade ermutigend. Es wurden in bunter Reihe Opiate, Sedativa und Spasmolytika empfohlen, mußten aber wegen ihrer Wirkungslosigkeit oder Kontraindiziertheit wieder abgesetzt werden.

B Historisches über die Entwicklung neuer Medikamente

Benzoediazepine und Progesteron

Erst die von BERGER 1963 experimentell und klinisch überprüften Benzodiazepinpräparate LIBRIUM und VALIUM ließen einen wehenhemmenden Effekt erkennen, der die Erfolgchancen bei Behandlung einer drohenden Fehlgeburt verbesserte. Doch konnten sich diese beiden Präparate nicht uneingeschränkt durchsetzen. Der Grund dafür liegt in der relativ hohen klinischen Versagerquote und darin, daß die Wirkungs-dosis zu oft die Toleranz - bzw. toxische Dosis überschritt. Sehr stark wurden auch Gestagene propagiert. Experimentell hat Progesteron auch einen wehenhemmenden Effekt auf das Myometrium in vitro, doch kann die wirksame Konzentration nicht in vivo erreicht werden (7), (14), (17).

Katecholamine als neues Basistherapeutikum

Neue Hoffnungen setzte man dann Mitte der sechziger Jahre auf die Katecholaminabkömmlinge DUVADILAN und DILATOL.

Bereits 1956 wurde von BRÜCKE und Mitarbeitern die selektiv auf die glatte Gefäßmuskulatur und auf das Myometrium wirkende Substanz Isoxsuprin = DUVADILAN beschrieben (6).

LISH und Mitarbeiter (1960), BISHOP und WOUTERSZ (1961), BRAVO et al. (1962), BAYER (1964) und MOSLER und SCHWALM (1965) überprüften und bestätigten die Aussagen der ersten Autoren (12), (4), (5), (2), (13).

1966 wurden in der Gießener Universitäts-Frauenklinik In-vitro- und Tierversuche und die klinische Erprobung von C. H. WOLFF vorangetrieben. Sein Ergebnis: Termingerechte Eröffnungswehen, die vor und während der

Duvadilanropfinfusion fortlaufend tokographisch aufgezeichnet wurden, sistierten oder wurden zumindest weitgehend gedämpft (15).

Seit ca. 1967 wurde DUVADILAN auch auf der gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching bei entsprechender Indikation appliziert. Trotz der guten Eignung zur Unterdrückung von vorzeitigen Wehen, suchte man nach neuen uterusrelaxierenden Substanzen, da DUVADILAN in therapeutischer Dosis des öfteren hypotone Kreislaufsensationen mit Schockzuständen bei entsprechend disponierten Personen verursachte. Auf der Suche nach einer solchen Substanz, die eine gute therapeutische Wirkung und geringere Nebenwirkungen versprach, wurde DILATOL (Buphenin = Nylidrin), ebenfalls ein Katecholaminabkömmling, einer eingehenden experimentellen und klinischen Prüfung unterzogen:

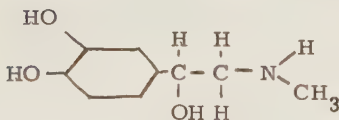
1965 wiesen MOSLER und SCHWALM auf den tokolytischen Effekt dieses Präparates am isolierten Rattenuterus hin. Sie schlossen jedoch auf Grund ihrer In-vitro-Versuche DILATOL von der klinischen Verwendung aus, da an Hand ihrer Ergebnisse die notwendige Erfolgsdosis zu belastende Nebenreaktionen verursachen würde (13).

Untersuchungen an der Gießener Frauenklinik (WOLFF) ergaben jedoch eine relativ gute Verträglichkeit dieses Präparates bei therapeutischer Erfolgsdosis.

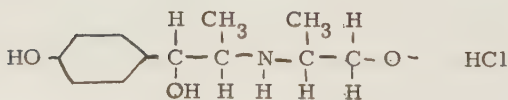
Seit dieser Zeit ist DILATOL auch in der Harlachinger Klinik vertreten.

Pharmakologie der Adrenalinabkömmlinge

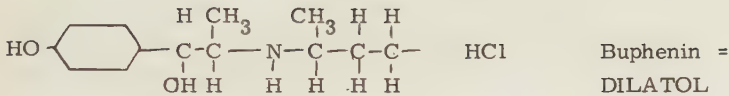
Um etwas über die Wirkungsweise von DUVADILAN und DILATOL aussagen zu können, ist es von Bedeutung, auf ihre chemische Verwandtschaft mit Adrenalin hinzuweisen, die an Hand der Formeln verdeutlicht wird:



Adrenalin



Isoxsuprin =
DUVADILAN



Im Unterschied zu Adrenalin sind jedoch Isoxsuprin und Buphenin an C_6 dehydroxyliert und an C_8 methyliert. Am Stickstoffatom sitzt nun an Stelle des Methylradikals eine längere, wahrscheinlich für die spezifische Wirkung verantwortliche Seitenkette. Im Gegensatz zu Adrenalin, welches an Alpha- und Beta-Rezeptoren angreift, haben DUVADILAN und DILATOL nur an den Beta-Rezeptoren definierte Angriffspunkte.

Die allgemeine, registrierbare Wirkung bei Erregung der Beta-Rezeptoren zeigt sich in einer Erweiterung der peripheren Gefäße, allerdings mehr der Muskel-, also Kapazitätsgefäße, und viel weniger der Hautgefäße, auf die Adrenalin bekanntlich vasokonstriktorisch wirkt. Da nun gleichzeitig kompensatorisch Pulsfrequenz und Herzminutenvolumen eine Steigerung erfahren, sieht man eigentlich recht selten Blutdrucksenkung und Kollapszustände außer bei zentraler oder peripherer Kreislaufinsuffizienz. Außer einer Erweiterung der peripheren Gefäße kommt es zusätzlich bei beta-adrenergischer Erregung zur Relaxation des graviden Uterus. Restlos geklärt ist die pharmakologische Wirkungsweise noch nicht. Doch ist anzunehmen, daß durch Adrenalin wie auch durch Isoxsuprin = DUVADILAN und Buphenin = DILATOL durch Hyperpolarisation an den Endplatten eine Erschlaffung der glatten Muskulatur zustandekommt und an dieser keine Erregung zur Kontraktion mehr ankommt. Als sicher darf man annehmen, daß beide letztgenannten Stoffe in den peripheren Schaltzentren der glatten Muskulatur der Gefäße und des Myometriums ihren spezifischen Einfluß ausüben. (BRÜCKE und Mitarbeiter (6)). Diese Wirkungsweise erklärt auch den ziemlich ausschließlichen Effekt auf den Schwangeren-uterus, da dieser erst durch einen hohen Progesteronspiegel vermehrt beta-adrenergische Rezeptoren besitzt, an denen nun die Substanzen Isoxsuprin und Buphenin angreifen können (8).

Die klinische Erprobung

Nach den experimentellen Versuchen, die durchaus positiv verliefen, stand der klinischen Erprobung nichts mehr im Wege. Große Verdienste erwarb sich, um nur einen der namhaften Autoren zu nennen, besonders Dr. Claus-Helmut

WOLFF von der Universitäts-Frauenklinik Gießen, der in "Geburtshilfe und Frauenheilkunde", Heft 12 und in weiteren Veröffentlichungen eine Applikationsmethodik bei der Anwendung von DUVADILAN bei normal Kreissenden beschreibt (15).

Die Monotherapie mit DUVADILAN bzw. DILATOL

WOLFF verabreichte 20 Patientinnen in der Eröffnungsphase 100 mg DUVADILAN in 500 ml 5-%iger Glucose als Tropfinfusion, nachdem in den ersten 30 Minuten nur Wehenstärke und -folge registriert wurden. Der Dauertropf lief dann mit einer Geschwindigkeit von 40 gtt/min ein, sodaß 0,4 mg DUVADILAN pro Minute in den Organismus der Kreissenden gelangten.

WOLFF gab das folgende in einer Tabelle zusammengefaßte Urteil ab:

Tab. 2: Klinisches Gesamturteil über die wehenhemmende Wirkung von DUVADILAN (nach WOLFF)

Guter Effekt:	Amplitude über 50% und Intervall über 100% : 7 Fälle
befried. Effekt:	Amplitude über 50% oder Intervall über 100% : 13 Fälle
mäßiger Effekt:	Amplitude unter 50% und Intervall unter 100% : 10 Fälle

In einer weiteren Monographie berichtet er über die klinische Anwendung des DILATOL in der Universitätsklinik Gießen (mit P. Bailer). In einem Doppelblindversuch bewies er eindeutig die wehenhemmende Wirkung dieses Präparates, welches bei einer Einlaufgeschwindigkeit von 0,71 mg DILATOL/min, gelöst in 500 ml 5-%iger Glucose, keine behandlungsbedürftigen Nebenreaktionen bei gesunden Patientinnen zeitigte (1). Den Grad der Wehenhemmung gibt Tabelle 3 wieder (16).

Die kombinierte Behandlung

Eine wesentliche Verbesserung der Abortprophylaxe bietet bei Cervixinsuffizienz die Kombination von Cerclage (SHIRODKAR, Mc DONALD-Naht) und DILATOL, wie HERTEL, BIETZ und BALLER in ihrer Monographie "Kombi-

nation einer operativen und einer medikamentösen Behandlung bei isthmocervicaler Insuffizienz während der Gravidität" (9) berichteten. An dieser Stelle sei die Zusammenfassung zitiert:

"Es wird über die operative Behandlung der Cervixinsuffizienz mit der Methode nach Mc DONALD berichtet. In der Universitäts-Frauenklinik Gießen wird gleichzeitig eine Ruhigstellung des Uterus mit DILATOL vorgenommen. Der tokolytische Effekt dieses Präparates unterstützt sehr gut den mechanischen Verschuß der Cervix.

Es kann damit die Ruhigstellung des Uterus prophylaktisch vor und nach der Cerclage medikamentös erreicht und zum anderen vor allem durch die Ruhigstellung des Uterus bei schon bestehender Wehentätigkeit die Indikation zur Cerclage wesentlich erweitert werden. Leider ist es noch nicht in allen Fällen möglich, die Schwangerschaft zu erhalten, jedoch glauben wir, mit dieser Methode eine wesentliche Verbesserung der Therapie erreicht zu haben."

Behandlungsmethoden im Krankenhaus Harlaching

Seit 1965/66 wurden auch im Städt. Krankenhaus München-Harlaching auf der Gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung besagte Katecholaminabkömmlinge in Verbindung mit Benzoediazepin, mit Gestagenen und/oder Cerclage für die Behandlung vorzeitiger Wehen angewendet.

Tab. 3: Der wehenhemmende Effekt während der DILATOL-Dauer-tropfinfusion (nach WOLFF u. BAILER)

	0-20 min	20-40 min	40-60 min
<u>Guter Effekt:</u>			
Amplitude über 50% u.			
Intervall über 100%	3 Fälle	9 Fälle	15 Fälle
<u>Befriedigender Effekt:</u>			
Amplitude über 50% oder			
Intervall über 100%	8 "	5 "	/ "
<u>Mäßiger Effekt:</u>			
Amplitude unter 50% u.			
Intervall unter 100%	4 "	1 Fall	/ "

C Material für eigene statistische Auswertungen

Da sich in dieser Zeit ein umfangreiches Patientengut angesammelt hat, ist es gerechtfertigt, über die Behandlungserfolge des Abortus imminens mit DUVADILAN bzw. DILATON repräsentative Aussagen zu machen.

Meine Aufgabe ist es nun, an Hand dieses Patientengutes von ca. 1966 an den Erfolg einer solchen Behandlung statistisch zu interpretieren.

Ich konnte für diese Problematik 144 Fälle isolieren, die sich von der 6. bis zur 28. Schwangerschaftswoche erstrecken, wobei 104 Patientinnen (8 davon mit Rezidiven innerhalb der stationären Behandlungszeit) mit DUVADILAN bzw. mit DILATOL per os oder/und intramuskulär mit/ohne VALIUM und Gestagenen behandelt wurden, und 33 Patientinnen bei 7 Rezidiven dazu noch eine Dauertropfinfusion mit den entsprechenden Medikamenten appliziert bekamen. Die Aufteilung ist in Tabelle 4 ersichtlich.

Tab. 4: Aufteilung des Patientenkollektivs in Gruppen:

I. Patienten mit DUVADILAN-Behandlung:

1. konservativ = nur medikamentös

a) mit Infusion	11
b) ohne Infusion	42

2. mit Cerclage

a) mit Infusion	8
b) ohne Infusion	18 + 1

79 + 1 +) +) = Abortivei
nicht ge-
wertet

II. Patienten mit DILATOL-Behandlung:

1. konservativ = nur medikamentös

a) mit Infusion	5
b) ohne Infusion	35 + 1

2. mit Cerclage

a) mit Infusion	16
b) ohne Infusion	9 + 1 +)
	65 Fälle

+) = Abortivei
nicht ge-
wertet

(In Kollektiv II waren 3 Rezidivfälle, welche nach Entlassung wieder eingewiesen wurden.)

Methodik

Von all diesen Patientinnen stellte ich eine Liste mit Anamnese, Symptomatik, Behandlung und Erfolg auf. Die Daten schrieb ich aus den Stationsbüchern und den Krankenblättern zusammen. Dazu war es notwendig, aus ca. 800 Krankenblättern diejenigen herauszusondern, welche für die Bearbeitung in Frage kamen. Speziell bei der Infusionstherapie bemühte ich mich, eine Aussage über die Kreislaufreaktionen während der Infusionen zu geben. In diesem Patientengut war von 17-jährigen bis zu 38-jährigen eine große Streubreite in Bezug auf das Alter zu beobachten. Die Parität reichte von Primiparae bis zu einer V-Para.

37 Patientinnen der konservativ behandelten Gruppe hatten bereits einen bis zu 4 (!) Aborte, wobei die Patientin mit den 4 Aborten kein lebendes Kind zur Welt brachte. In der Anamnese wird in einigen Fällen Adnexitis, Pyelonephritis, Hepatitis, Ulcus ventriculi, Diabetes mellitus und auch offene Tuberkulose eruiert. Relativ wichtig ist die Erhebung der Kreislaufverhältnisse in der Anamnese, da Patientinnen mit labilem, hyper- und hypotonischen Kreislauf besonders empfindlich auf die Infusionstherapie reagieren. Inwieweit die Anamnese die Therapieerfolge negativ beeinflusst, soll an anderer Stelle aufgezeigt werden.

Parameter für die Bewertung der Ergebnisse

Um etwas über den Erfolg oder Mißerfolg einer Therapieform aussagen zu können, muß man sich im klaren sein, welche Parameter dafür aufgestellt werden sollen. Ich teile in folgende Kategorien ein:

Ein absoluter Erfolg ist natürlich die Geburt eines lebensfähigen Kindes durch die Eindämmung der vorzeitig auftretenden Wehen. Mit zu beurteilen ist auch die perinatale Sterblichkeit der Neugeborenen und eine eventuelle Abhängigkeit von der vorhergegangenen Behandlung des Abortus immens. Die Fälle, in denen ein drohender Abort um mindestens 20 Tage aufgehalten werden konnte, sind unter Teilerfolge zu finden. Alles, was unter 20 Tagen Verzögerung liegt, wurde als Mißerfolg gewertet. Diese Einteilung mag schlicht und vielleicht sogar willkürlich gesetzt erscheinen, doch ist der strenge Maßstab bei der Unterscheidung zwischen Teil- und Mißerfolg gerechtfertigt: Letzten Endes kann ein Medikament nur nach seiner klinischen Tauglichkeit, nicht nach seiner biochemi-

schen Eigenschaft und in-vitro-Wirksamkeit bewertet werden. Eine Verzögerung des Abortes bis zu 20 Tagen belegt zwar die Wirkung von Isoxsuprin bzw. Buphenin, aber diese Verzögerung genügt noch nicht, um eine Leibesfrucht z.B. in der 16. Schwangerschaftswoche am Leben zu erhalten. Nach 20 Tagen Verzögerung wäre erst die 19. Schwangerschaftswoche erreicht, in welcher der Fetus mit Sicherheit nicht extrauterin überleben kann. Diese Aufschubfrist würde erst bei einem Abortus imminens in der 25./26. Schwangerschaftswoche für ein extrauterines Weiterbestehen des Feten eine reelle Chance bieten. Unter "Teilerfolg" ist also zu verstehen, daß bei einer Verzögerung des Abortes imminens zumindest die Chance besteht, daß der Fetus am Leben bleibt. Da dies prospektiv nicht immer zu beurteilen möglich ist, wertete ich jede Verzögerung um mehr als 20 Tage als "Teilerfolg". Der besseren Übersicht halber gebe ich die Auswertungen größtenteils in Tabellen und graphischen Darstellungen wieder.

Abbildung 1 stellt das gesamte Kollektiv dar. Aufgeschlüsselt wurde nach Behandlungsformen (20 praktizierte Behandlungsformen) und nach Erfolg bzw. Mißerfolg. Die graphische Darstellung unter der Tabelle zeigt die Erfolgsaussichten bei den einzelnen Behandlungsarten.

Abbildung 1 gibt in absoluten Zahlen das Patientenkollektiv wieder, wie es sich auf die einzelnen Behandlungsarten aufteilt. Zugleich wurde die Erfolgsquote in absoluten Zahlen und graphisch angegeben. (Das Rezidiv in Spalte 16 darf nicht extra als Geburt gezählt werden, es zeigt nur die erfolgreiche Behandlung desselben an.)

Einfluß der Anamnese auf die Gravidität

Der Erfolg bei der Behandlung des Abortus imminens hängt erstens von den Medikamenten, die zum Einsatz gelangen, ab, zweitens von der Schwere und Akuität der Symptomatik und nicht zuletzt auch von der Anamnese eventuell vorbelastender Krankheiten. Bei Patientinnen, die trotz intensiver Behandlung zum Abort kamen, fand ich in der Anamnese Röteln, Cystopyelitis, Mumps, Pneumonie und Dysenterie intra graviditatem, eine Tubargravidität, chronische Bronchitis und Nephritis, latenten Diabetes und Osteomalacie. Bei anderen Patientinnen wiederum, die trotz belastender oder vorausgegangener Krankheiten auf die DUVADILAN- bzw. DILATOL-Therapie ansprachen, fand ich folgende Anamnese: Chronische Pyelonephritis, partielle Ovariectomie, Ikterus, Trichomoniasis intra graviditatem, rezidivierende Anginen, Hepatitis, Adnexitis, Endokarditis, Arthritis, Ruhr, Ulcus ventriculi, Meningitis, Tuberkulose, eine Thyreopathie, eine chronische Anämie und sogar eine offene Tbc.

Unterernährung und Gravidität

Doch nicht nur verbrauchende oder hochfieberhafte Krankheiten, die vor oder während der Gravidität aufgetreten sind, steigern die Abortrate, sondern auch andere materne Faktoren können einen vorzeitigen Abgang bewirken. Als erstes wäre hier die Unterernährung der Graviden zu nennen, auch wenn dies heutzutage kein Grund für eine mißliche Entwicklung der Leibesfrucht mehr sein dürfte. So fanden verschiedene Autoren (SWANOWSKY in Rußland, von MÜLLER) bei Unterernährung der Mutter eine Zunahme der Früh- und Fehlgeburten während des ersten Weltkrieges (3).

Auch heute noch aktuell ist das Problem der einseitigen Ernährung mit ihren Folgen, der Hypo- bzw. Avitaminose.

Wenn auch die fetale Leber Vitamin A aus Karotin herzustellen und sogar zu speichern vermag (3), so muß doch das Karotin vom mütterlichen Organismus geliefert werden, der es seinerseits wieder aus der Nahrung bezieht. Bei hochgradiger A-Hypovitaminose der Mutter kann es zum Absterben der Frucht kommen. Da das Fehlen von Vitamin A im extrauterinen Leben bei jungen Tieren u. a. Wachstumsstörungen zur Folge hat, erscheint es verständlich, daß die Anwesenheit dieses Stoffes ebenso während der intrauterinen Entwicklung notwendig ist.

Auch bei starkem Mangel an Vitamin B₁ und B₂ in der Nahrung der Mutter zeigt

die Frucht Störungen in ihrem Aufbau. Wachstumsverzögerungen, ja intrauteriner Fruchttod können die Folge dieser Hypovitaminose sein (3). Ebenso ist die Anwesenheit von Tokopherol = Antisterilitätsvitamin, Vitamin E, für die fetale Entwicklung eine unbedingte Notwendigkeit. Im Tierexperiment führt Vitamin-E-Mangel in der Nahrung der Mutter zur Resorptionssterilität bzw. Abort. Der Fetus hat offenbar das Vitamin zu seinem gesamten Zellaufbau nötig, während im postnatalen Leben nur einige Organe, wie die Keimdrüsen und das Nervensystem auf die Zufuhr von Tokopherol angewiesen sind. Inwieweit beim Menschen der intrauterine Fruchttod bzw. Abort als Folge eines Vitamin-E-Mangelzustandes angesprochen werden kann, ist noch nicht so eindeutig bewiesen wie im Tierversuch und wie die Häufigkeit der therapeutischen Anwendung in der ärztlichen Sprechstunde vermuten läßt. Sie beruht lediglich auf einem Analogieschluß zum Tierexperiment (3).

Blasenmole und Abort

Wenn nun Krankheiten der Gravida oder ihre Fehlernährung sich nachteilig auf die fetale Entwicklung und damit auf eine erfolgreiche Behandlung eines Abortus imminens, hervorgerufen durch obengenannte Gründe, auswirken, so ist natürlich umsomehr die Behandlung nutzlos, wenn eine fetale Mißbildung, die bereits im Anfangsstadium der Gravidität entstanden ist, vorliegt. Eine solche Mißbildung ist z.B. die Blasenmole. Die Mißbildung besteht in diesem Falle in der von Anfang an mangelhaften Ausbildung des Trophoblasten. Die dadurch bedingte Zottenarmut verhindert die Ernährung des Embryoblasten in einem solchen Abortivei und es muß zwangsweise zu einem Abort kommen. Im Harlachinger Patientenkollektiv waren zwei Blasenmolen zu verzeichnen. Da von vorneherein keine Therapiechance besteht, sendere ich diese Fälle aus der Bewertung aus.

Aufnahmebefund und Therapiechancen

Außer dem Einfluß der Anamnese spielt auch der augenblickliche Status der Patientin eine Rolle. Es liegt natürlich auf der Hand, daß Patientinnen mit starker Blutung und/oder Einsetzen regelmäßiger und starker Wehen meist sofort einer Infusionstherapie unterzogen werden. Daß bei dieser akuten Symptomatik auch bei starker und sofortiger Wirksamkeit dieser Infusionen eine gewisse Mißerfolgsrate resultiert, darf als selbstverständlich vorausgesetzt werden; auch wird die Rezidivgefahr mindestens genauso hoch liegen wie bei oral oder intra-

muskulär therapierten Fällen. Andererseits kann sich bei unschwelliger Symptomatik die Behandlung länger - bis zu 42 Tagen - hinziehen. Für diese Indikation werden DUVADILAN und DILATOL per os und intramuskulär als "Langzeittherapeutika" propagiert (10).

Dosierung und Kombination mit anderen Medikamenten

Wie und in welchen Dosen werden überhaupt DUVADILAN bzw. DILATOL gegeben?

Wie bereits erwähnt, richten sich Dosis und Darreichungsform nach der Symptomatik und Schwangerschaftsdauer. In den ersten Schwangerschaftswochen kann eine DUVADILAN- bzw. DILATOL-Behandlung kaum indiziert sein, da die Gründe für Abortbestrebungen meist in hormonalen Mangelzuständen oder frühen Mißbildungsformen zu suchen sind. In dieser Zeit muß versucht werden, eine eventuell bestehende Insuffizienz des Corpus luteum graviditatis mit resultierendem Progesteronmangel zu kompensieren und zwar durch Gaben von PROLUTON-Depot, GRAVIBINON u.a., eventuell kombiniert mit LIBRIUM oder VALIUM. Dabei ist zu beachten, daß keine synthetischen Gestagene, die eine virilisierende Wirkung auf den Fetus ausüben können, zum Einsatz kommen.

Als frühesten Termin für eine Anwendung von Uterus-relaxierenden Medikamenten fand ich einen Fall in der sechsten Schwangerschaftswoche. In der Symptomatik zeigten sich jedoch eher Blutungen als Uteruskontraktionen, wenn man sie überhaupt zu diesem Termin nachweisen kann. Bei Blutungen und Wehen von diesem Zeitpunkt an, vorzugsweise im zweiten Trimenon, werden je nach Schwere bis zu 60 mg DUVADILAN und 60 mg VALIUM pro die oder bis zu 30 mg DILATOL und 60 mg VALIUM gegeben. Diese Dosis kann per os oder intramuskulär appliziert werden, wobei kaum Nebenreaktionen vorkommen. Je nach Abklingen der Beschwerden wird die Dosis schrittweise reduziert. Es wird dann meist noch eine Erhaltungsdosis von 20 - 30 mg DUVADILAN oder ca. 15 mg DILATOL p.o. oder im. über einen Zeitraum von 2 bis 3 Wochen gegeben. Bei Wiederaufflackern der Beschwerden kann und muß natürlich die Dosis entsprechend erhöht werden.

Bei akuten Fällen mit rhythmischen Uteruskontraktionen mit oder ohne Blutung und Fruchtwasserabgang wird nach 10 mg DUVADILAN oder 5 mg DILATOL im. möglichst frühzeitig ein Dauertropf angelegt. Dieser enthält in 500 ml 5%iger Glucose oder physiologischer NaCl-Lösung 100 mg DUVADILAN bzw. 50 mg DILATOL und soll mit einer Tropfenzahl von 10 - 40 gtt/min einlaufen. Nach

Bedarf kann ein zweiter Tropf angeschlossen werden.

Das "Gießener Schema"

Der populärste Dosierungsvorschlag ist wohl das "Gießener Schema", wie es Abb. 2 als Modellfall darstellt.

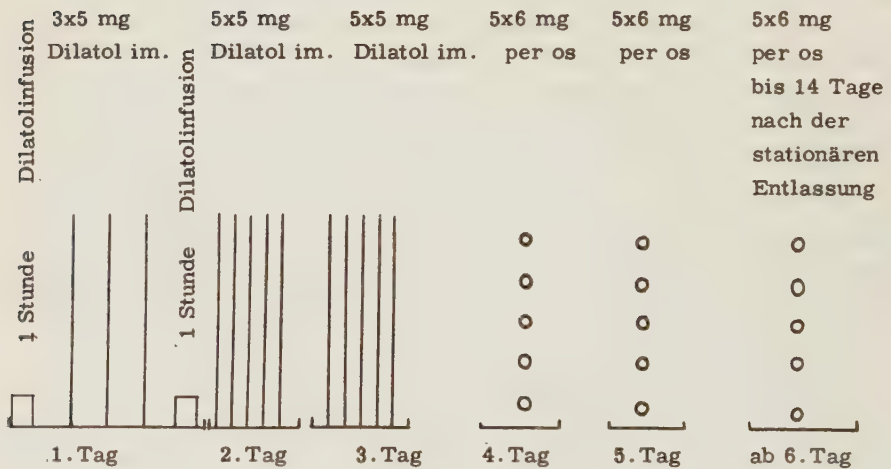


Abb. 2: Modellfall bei DILATOL-Medikation bei Abortus imminens (n. WOLFF)

Verträglichkeit von DUVADILAN bzw. DILATOL

Wie steht es nun mit der Verträglichkeit der intravenösen Verabfolgung der besagten Pharmaka? Wie bereits erwähnt, beruht die Wirkung dieser Mittel in der Ruhigstellung der glatten Muskelfasern des Myometriums und der Gefäße der Endstrombahn, besonders in der Skelettmuskulatur. Dadurch kann es bei entsprechender Kreislauf labilität zu hypotonen Kreislaufreaktionen und kompensatorischer Pulsfrequenzsteigerung kommen, die aber durch adäquate Prophylaxe und medikamentöses Eingreifen während der Tropfinfusion meist günstig beeinflußt werden können.

Das Vena-Cava-Kompressionssyndrom.

Anzuführen wäre noch das "Vena-Cava-Kompressionssyndrom" oder "Supine hypotensive syndrome":

Durch den Druck des schwangeren Uterus auf die Vena cava inferior, besonders natürlich in Rückenlage der Patientin, kommt es zur reflektorischen Blutdrucksenkung ähnlich wie bei Druck auf die Arteria Carotis. In Verbindung mit den vasodilatierenden Pharmaka DUVADILAN und DILATOL können dann hypovolämische Schockzustände, Blässe, Schweiß, Angst und Zittern, sowie Ohnmacht die Folge sein. Auch Erbrechen kann vorkommen. Um solche Erscheinungen zu vermeiden, soll die Patientin während der Infusion auf die Seite gelegt werden und unter ständiger Kontrolle des Blutdruckes und der Pulsfrequenz stehen. Plötzliche Druckschwankungen können mit NOVADRAL oder EFFORTIL wieder ausgeglichen werden. Bei bekannter Hypotonie oder Kreislauf labilität wird versucht, durch Depotformen letztgenannter Präparate (intramuskulär verabreicht) gleichzeitig bei Anlegen der Infusion diese befürchteten Reaktionen zu koppieren. Folgende Abbildungen mögen graphisch das durchschnittliche Kreislaufverhalten bei Tropfinfusionen mit DUVATILAN bzw. DILATOL veranschaulichen. Um die Variabilität der Reaktionen zu zeigen, wurden jeweils die Streubreiten von Systole, Diastole und Pulsfrequenz mitaufgeführt. Allzustarker Druckabfall bei hyper- oder hypotonischen Patientinnen, Erbrechen sowie kollapsähnliche Zustände mußten leider manchmal zu einem Absetzen der Infusion zwingen.

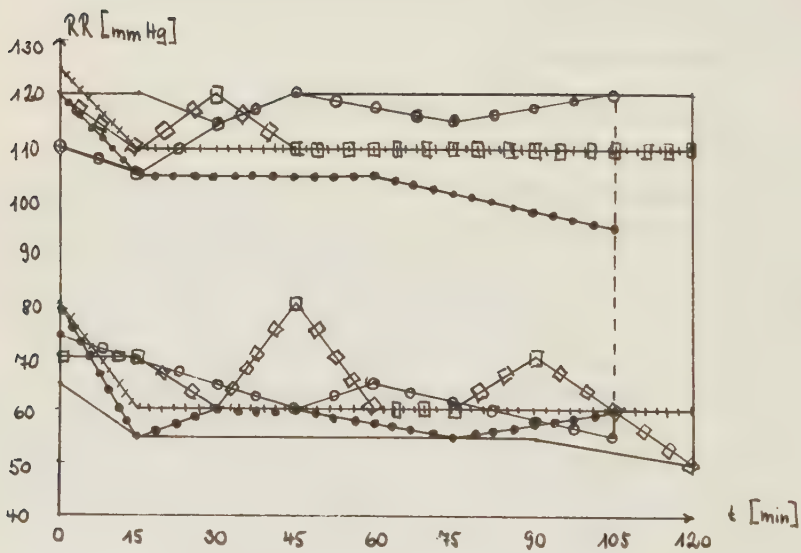


Abb. 3: Das Blutdruckverhalten von fünf normotonen Patientinnen bei DUVADILAN-Tropfinfusion.

Abbildung 4 zeigt den Durchschnitt im Blutdruckverhalten dieser 5 Patientinnen.

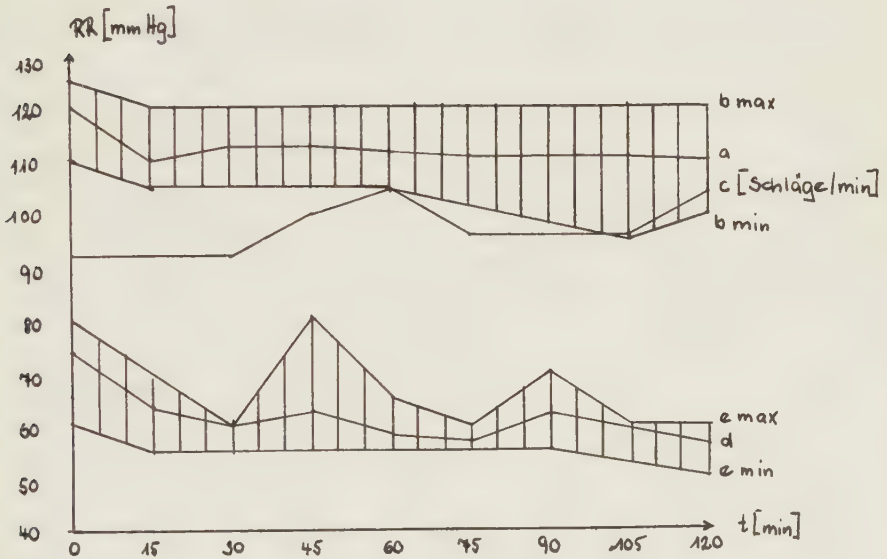


Abb. 4: Durchschnittliches Blutdruckverhalten bei 5 normotonen Patientinnen.

- a = durchschnittlicher systolischer Wert
- b max = maximaler Systolenwert
- b min = minimaler Systolenwert
- c = Durchschnittspulsfrequenz
- d = durchschnittlicher diastolischer Wert
- e max = maximaler Diastolenwert
- e min = minimaler Diastolenwert

Abbildung 5 möge das Blutdruckverhalten bei 6 Hypotonikerinnen, die mit einem DUVADILAN-Tropf behandelt wurden, veranschaulichen. Der durchschnittliche Ausgangswert beträgt 107/58,5 mm Hg, der Maximalwert 115/70 mm Hg, der niedrigste Ausgangswert 100/50 mm Hg.

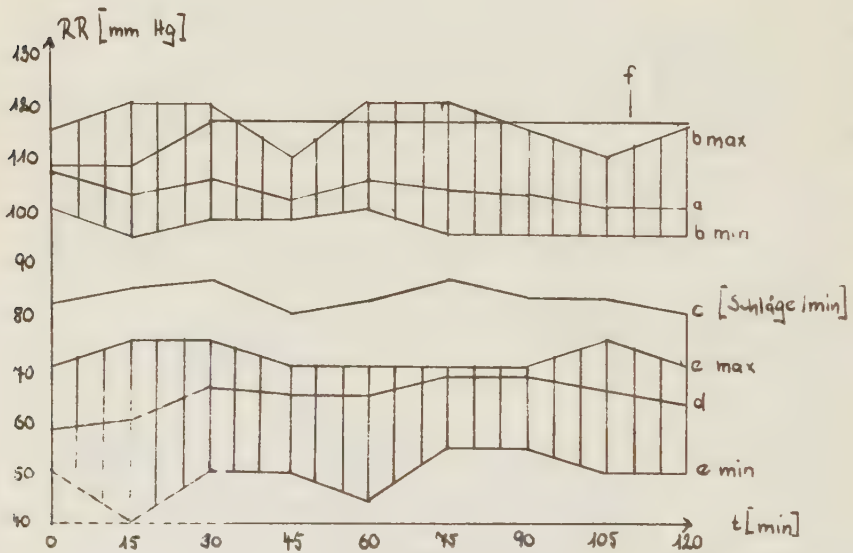


Abb. 5: Das Blutdruckverhalten bei 6 Hypotonikerinnen während DUVADILAN-Applikation.

- a = durchschnittlicher systolischer Wert
- b max = maximaler Systolenwert
- b min = minimaler Systolenwert
- c = Durchschnittspulsfrequenz
- d = durchschnittlicher diastolischer Wert
- e max = maximaler Diastolenwert
- e min = minimaler Diastolenwert
- f = Pulsfrequenz bei einer tachykarden Patientin

Abbildung 6 stellt das Blutdruck- und Pulsverhalten bei 7 Patientinnen mit normalem Initial-RR während einer DILATOL-Infusionsbehandlung dar.

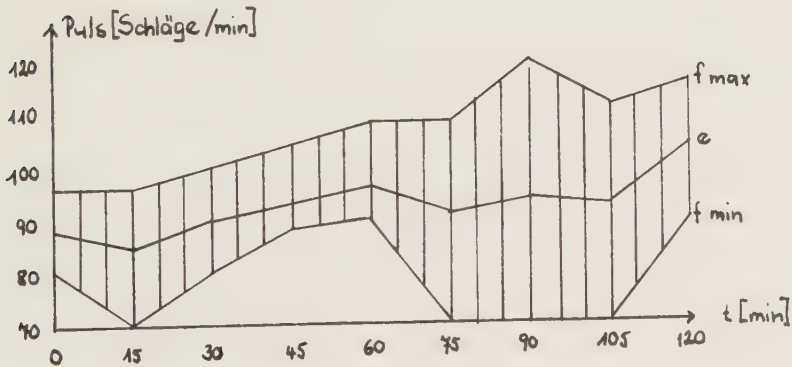
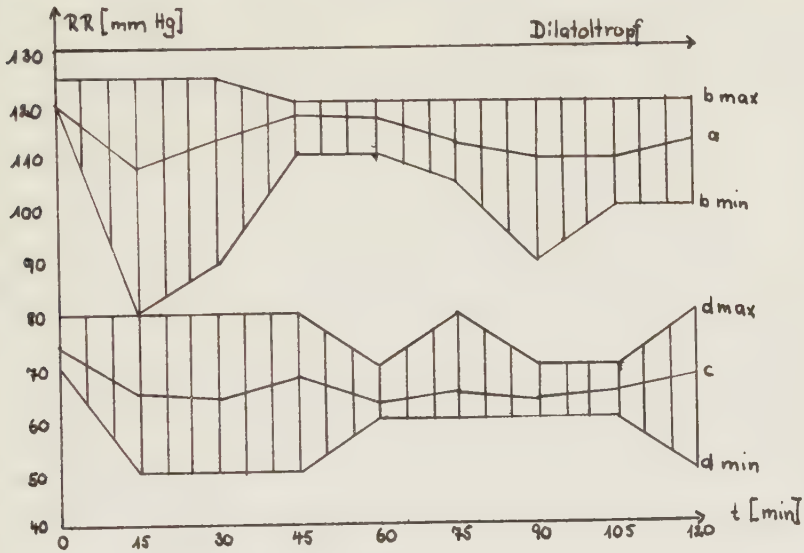


Abb. 6: Blutdruck- und Pulswerte bei 7 Normotonikerinnen während DILATOL-Applikation.
(Zeichenerklärung s.S. 22)

Zeichenerklärung zu Abb 6 Seite 21

a	= durchschnittlicher systolischer Wert
b max	= maximaler Systolenwert
b min	= minimaler Systolenwert
c	= durchschnittlicher diastolischer Wert
d max	= maximaler Diastolenwert
d min	= minimaler Diastolenwert
e	= Durchschnittspulsfrequenz
f max	= maximale Pulsfrequenz
f min	= minimale Pulsfrequenz

D Besprechung der Ergebnisse

Nach Beschreibung der Behandlungsart, -dauer und der Nebenreaktionen soll nun das eigentliche Problem dieser Arbeit behandelt werden: Sind diese beiden Pharmaka DUVADILAN und DILATOL bei der Behandlung von drohenden Aborten indiziert? Die beste Antwort auf diese Frage kann - retrospektiv - die Erfolgsquote bei der Anwendung dieser Medikamente geben.

Erfolgsquoten bei der DUVADILAN-Behandlung

Zunächst das Ergebnis bei Applikation von DUVADILAN:

Die schlechteste Erfolgsquote ergab die Behandlung mit dem DUVADILAN-Dauertropf mit 18,2% Lebendgeburten und 81,8% Mißerfolgen, d.h. Ausstoßung der Leibesfrucht innerhalb von 20 Behandlungstagen. Was sind nun die Ursachen dieser schlechten Erfolgsquote?

Die Hauptlast tragen die relativ starken Nebenreaktionen von DUVADILAN bei der Infusionstherapie. Hinzu kommt der Status praesens der Patientinnen bei der Aufnahme: Aufgrund der Akuität der Symptomatik mit bereits eröffnetem Muttermund, Blasensprung, Fruchtwasserabgang und/oder rhythmischer Wehentätigkeit konnte der Abortus mit therapeutischen Dosen DUVADILAN in 9 von 11 Fällen nicht mehr aufgehalten werden.

Abbildung 7 zeigt das Verhalten einer einzelnen hypertonen Patientin bei Dilatoltropf. Sehr charakteristisch ist die kompensatorische Pulsfrequenzsteigerung. Der Initialblutdruck liegt bei 160/80 mm Hg.

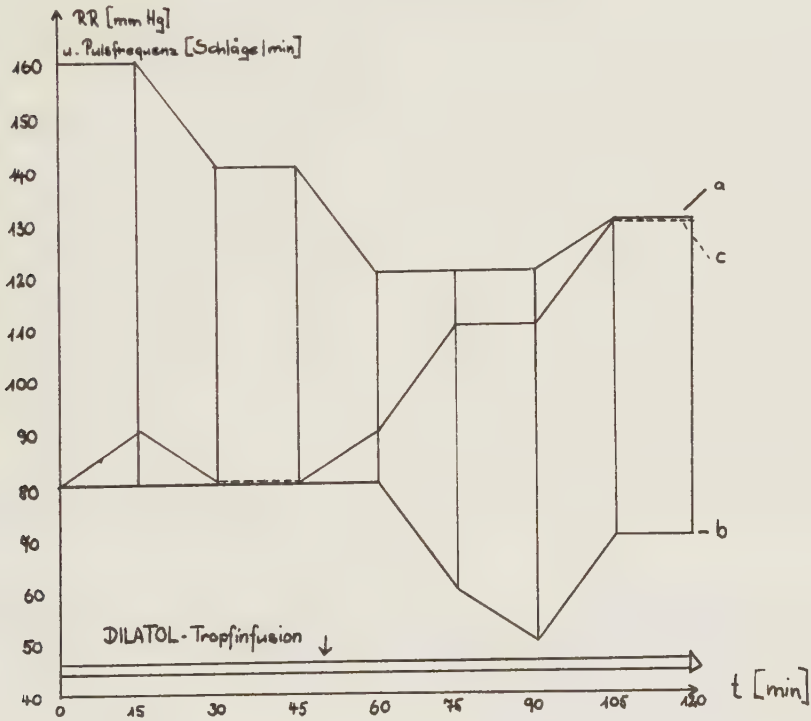


Abb. 7: Kreislaufverhalten einer Hypertonikerin bei DILATOL

- a = systolischer Druck in mm Hg
- b = diastolischer Druck in mm Hg
- c = Pulsfrequenz

Die Behandlungserfolge bei DUVADILAN-Applikation per os oder intramuskulär sind schon ermutigender: Es konnten in 26 Fällen = 61,9% Lebendgeburten verzeichnet werden: Der Mißerfolgsquote von 11,9% stehen immer noch Teilerfolge in 26,2% der Fälle gegenüber. Es zeigt sich hiermit, daß DUVADILAN für die prophylaktische Medikation und in der Langzeittherapie bei geeigneten Fällen, also am Beginn der Beschwerden, in mehr als der Hälfte der Fälle die Gefahr eines vorzeitigen Fruchtabganges eindämmen konnte.

Wie sind nun die Erfolgsquoten einer chirurgisch-medikamentösen Therapie bei entsprechender Indikation, d.h. bei isthmo-cervicaler Insuffizienz oder bei Operationen und Unfällen während der ersten beiden Trimenen?

Die Behandlungskombination "Operation nach Shirodkar plus DUVADILAN-Tropf" ergab folgende Werte: In 6 Fällen = 75% waren Lebendgeburten und in 2 Fällen = 25% Mißerfolge zu sehen. Die DUVADILAN-Infusion wurde fast stets nach der Cerclage angelegt, wenn sich stärkere Symptomatik, also beginnende Kontraktionen der Gebärmutter zeigte. In einer größeren Zahl wurde bei Shirodkaroperationen DUVADILAN per os und/oder intramuskulär kombiniert mit VALIUM und oft auch Gestagenen appliziert. Das Ergebnis ist als das beste bei DUVADILAN-Behandlung zu bewerten: In 16 Fällen = 89% (') kam es zu termingerechten Lebendgeburten, je 1 Fall kann als Teil- bzw. Mißerfolg gewertet werden (je 5,5%).

Zusammenfassend bedeutet dies: Von 79 Patientinnen konnten 50 von einem lebenden Kind entbunden werden, was einer Prozentzahl von 63,3% bedeutet. Über den Reifezustand dieser Kinder sei an anderer Stelle berichtet.

Erfolgsquoten bei DILATOL-Behandlung

Wie ist nun der Einsatz dieses Präparates in der Behandlung des Abortus imminens zu bewerten? Um der Übersicht Willen und zum direkten Vergleich verwende ich gleiche Gruppeneinteilung und Bewertungsparameter wie bei der statistischen Beurteilung des DUVADILAN.

In der Gruppe "Konservativ mit Infusion" konnten mit DILATOL-Tropfinfusionen 2 Patientinnen = 40% von einem lebenden Kind entbunden werden, während es in 3 Fällen = 60% zu Mißerfolgen kam. Wie auch bei der entsprechenden DUVADILAN-Gruppe ist auch hier die Mißerfolgsziffer relativ hoch, wenn auch geringer als in der Vergleichsgruppe. Die Gründe sind die gleichen wie im ersten Kollektiv. Die Verträglichkeit bei intravenöser Applikation scheint etwas besser zu sein, jedoch konnten auch hier viele, bereits zu weit fortgeschrittene Fälle von

Abortus imminens nicht mehr aufgehalten werden.

Besser ist die Erfolgsquote in der Gruppe "Konservativ ohne Infusion": Es konnten in 68,9%, d.h. in 24 Fällen, Erfolge in 11,5% = 4 Fällen Teilerfolge und in 20,6% = 7 Fällen Mißerfolge registriert werden.

Die besten Behandlungserfolge bringen wieder die beiden Gruppen mit kombinierter chirurgisch-medikamentöser Therapie:

Bei Shiroadkaroperation und DILATOL-Infusion ergaben sich in 93,75% = 15 Fällen termingerechte Geburten. In einem Fall (6,25%) konnte der Abort um mehr als 20 Tage verzögert werden, was jedoch nicht zur Lebensfähigkeit des Feten führen konnte.

In der Gruppe "Shiroadkaroperation und DILATOL per os und/oder intramuskulär" waren in 8 Fällen = 88,9% Erfolge und in einem Fall = 11,1% ein Teilerfolg zu verzeichnen. Zusammengefaßt bedeuten diese Zahlen: Von 62 Patientinnen, von denen 3 mit einem Rezidiv zur Wiederaufnahme kamen, konnten 48 von einem z.Z. der Geburt lebenden Kind entbunden werden.

Dies entspricht einer Erfolgsquote von 77,4%. Bei den 3 Rezidiven kam es nur zu einer Lebendgeburt.

Rechnet man diese Ergebnisse auf das ganze Patientenkollektiv ($n = 141$) um, kommt man auf eine Erfolgsquote von 69,5 %, das sind 98 Geburten.

Die Zahl der Frühgeburten und die perinatale Sterblichkeit.

In diesem Neugeborenenkollektiv zeigte die überwiegende Mehrzahl keine Zeichen der Unreife. Die Apgarzahlen waren von Anfang an oder nach einigen Minuten auf 10. Der Entbindungstermin zwischen der 38. und 40 SSW.

In zwei Fällen = 2,05% kam es in der 32. bzw. 34. Woche der Schwangerschaft zur Entbindung. Das Frühgeborene der 32. SSW wog nur 850 gr. und konnte über eine Nacht am Leben erhalten werden, bevor der Atemstillstand und das Ende eintrat. Das Frühgeborene der 34. SSW zeigte ein Gewicht von ca. 1700 gr. und konnte am Leben erhalten werden. Es ergibt sich somit eine perinatale Sterblichkeit von 1,025%, die somit deutlich unter der allgemeinen Statistik liegt. Allerdings ist ein Kollektiv von 98 Neugeborenen nicht so verbindlich, diese Zahl kann durchaus Zufallsbedingt sein.

Tabelle 5 zeigt zusammenfassend die Erfolgsquoten in %

Tabelle 5: Zusammenfassung aller Ergebnisse in %

	DUVADILAN				DILATOL			
	konservativ		+ Shirodkar		konservativ		+ Shirodkar	
	m.Inf.	o.Inf.	m.Inf.	o.Inf.	m.Inf.	o.Inf.	m.Inf.	o.Inf.
Lebendge- burt zum Termin	18,2%	61,9%	75%	89%	40%	68,9%	93,75%	88,9%
Teiler- folg		26,2%		5,5%		11,5%	6,25%	11,1%
Mißerfolg	81,8%	11,9%	25%	5,5%	60%	20,6%		

E Diskussion

Besprechung der Ergebnisse

Welchen Aussagewert haben nun die oben angeführten Ergebnisse?

Durch die Einteilung in 2 mal 4 Gruppen, welche wiederum in je 3 Bewertungsgruppen unterteilt sind, ist es möglich, eine individuelle Übersicht über die Ergebnisse bei den einzelnen Behandlungsvariationen zu gewinnen. Bei der Behandlung mit DUVADILAN gibt es in den einzelnen Spalten voneinander abweichende Prozentzahlen. So zeigt die hohe Mißerfolgsquote in der ersten Spalte von Tabelle 5 (81,8%), daß die Vielzahl der akuten Fälle nicht mehr auf die Infusionstherapie ansprach. Die Prozentzahlen der Spalte 2 zeigen, daß es wohl möglich ist, drohende Aborte im Anfangsstadium erfolgreich zu behandeln. Die Ergebnisse in Spalte 3 und 4 stellen die kombinierte Behandlung als die bisher erfolgreichste und aussichtsreichste heraus.

(Diese Therapie kann natürlich nur bei entsprechender Indikation eingesetzt werden.)

Eine ähnliche Divergenz der prozentualen Verteilung von Erfolg und Mißer-

folg in den einzelnen Spalten sieht man auch bei der Behandlung mit DILATOL. Doch sind die Unterschiede in Spalte 5 nicht so krass, vielleicht wegen der besseren intravenösen Verträglichkeit von DILATOL.

Auch die Ergebnisse in den Spalten 7 und 8 haben die kombinierte Behandlung als diejenige mit den zahlenmäßig besten Behandlungserfolgen heraus. Bemerkenswert ist weiterhin, daß hier keine totalen Versager aufgetreten sind.

Anhand der prozentualen Aufschlüsselung, Einteilung und Berücksichtigung der Symptomatik und Indikation der einzelnen Behandlungsmethoden haben die Ergebnisse einen verbindlichen Aussagewert über den Erfolg der Anwendung Uterus-relaxierender Substanzen.

Beurteilung

Mit DILATOL und DUVADILAN ist es in der Klinik möglich, den Abortus imminens erfolgreich zu behandeln. Ein Behandlungsversuch, gleich welcher Methode, ist in jeden Fall anzustreben, da auch bei akuten Erscheinungen Aussichten auf Eindämmung der Abortvorgänge gegeben sind. Ohne Behandlung käme es mit ziemlicher Sicherheit doch zu einer Fehlgeburt. Die Infusionstherapie mit DILATOL wäre wegen der geringeren Nebenreaktionen vorzuziehen, weil deswegen vergleichsweise höhere Dosen pro Zeiteinheit gegeben werden können.

Bei der Anwendung von DUVADILAN und DILATOL per os und/oder intramuskulär ist keinem Präparat ein eindeutiger Vorzug zu geben, da die Ergebnisse annähernd gleich sind. Besonders indiziert ist die perorale und intramuskuläre Applikation dieser Medikamente bei unerschwelligen Abortbestrebungen und zur Prophylaxe bei operativen Eingriffen an der Cervix und am Uterus sowie bei allgemeinen Operationen in der Gravidität.

Komplikationen der DUVADILAN- und DILATOL-Behandlung

Wie ist nun die Frage der Spätfolgen nach Applikationen von DUVADILAN und DILATOL für Mutter und Kind zu beantworten?

Es gibt keinen Hinweis dafür, daß diese Präparate in der verabreichten Dosis irgendeine toxische Wirkung gezeigt hätten. Das Wochenbett verlief bei den meisten Müttern ohne Komplikationen. Es konnte auch kein Anhalt für eine toxische Schädigung des Feten gefunden werden. Bei den Neugeborenen zeigte sich in einem Fall ein Ikterus gravis neonatorum, der aber

sicher nicht für eine toxische Schädigung der Leber oder des hämatopoetischen Systems durch DUVADILAN sprechen kann. Bei einer Geburt war eine kindliche Bradykardie zu beobachten. Die Apgarzahlen der Neugeborenen waren fast durchwegs sofort oder nach einigen Minuten auf 10.

Etwas schwerer zu beurteilen ist das Problem, ob durch die Uterusrelaxation der Geburtsvorgang beeinflusst wurde. Bei 98 Geburten mußten eine durch Sectio (1,025%), eine durch Forceps (1,025%) und vier (4,1%) durch Vakuumextraktion vom Beckenboden beendet werden. Doch genügen diese Zahlen nicht, um endgültig beurteilen zu können, ob nun DUVADILAN und DILATOL einen Einfluß auf den Geburtsvorgang hatten.

Prophylaxe und Zusatzmedikation

Ob es gelingt, die Versagerquote durch entsprechende Prophylaxe noch weiter zu senken, wird die Zukunft zeigen. Eine nicht unerhebliche Rolle spielt auch die Zusatzmedikation. In der größten Zahl der Fälle wurden VALIUM und Gestagene verabreicht. VALIUM wurde meist in Mengen zwischen 10 und 50 - 60 mg pro die in 3 - 4 Einzeldosen gegeben. Sein Angriffspunkt liegt nicht wie bei den Adrenalinderivaten peripher in den Uterusrezeptoren und den Rezeptoren der glatten Muskulatur der Endstrombahn, sondern es setzt die zentrale Erregbarkeit im Zwischenhirn herab. Als Gestagenpräparate wurden GRAVIBINON und PROLUTON-Depot angewandt. Die Dosis lag bei 1 - 2 ml GRAVIBINON 1 bis 2 mal pro Woche oder/und 250 mg PROLUTON-Depot in wöchentlichen Abständen.

Kontraindikationen

So segensreich die Anwendung der Präparate DUVADILAN und DILATOL auch ist, so gibt es dennoch einige Kontraindikationen, einmal von Seiten der Präparate, d.h. wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen, dann von Seiten der Schwangerschaft:

Kontraindiziert sind DUVADILAN und DILATOL (besonders in Form der Dauertropfinfusion) bei aufgebrauchter Cervix, also wenn der Durchmesser des Muttermundes größer als 3 cm ist, sowie bei Amnioninfektionssyndrom (Abortus febrilis, z.B. bei Seifenabortversuchen), wenn auch vereinzelt letztere Fälle mit Antibioticis und Uterusrelaxantien angegangen wurden.

Wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen sollten (bedingt) alle Patientinnen mit Herz- und Kreislaufinsuffizienz auf Grund vorbestehender Vitien von der

Infusionstherapie mit DUVADILAN und DILATOL ausgeschlossen werden. Bei peroraler und intramuskulärer Applikation sind auch bei diesem Patientenkreis kaum unangenehme Nebenwirkungen zu befürchten. Auch bei schwerer Hyperthyreose sind beide Präparate wegen der erhöhten Erregbarkeit durch Adrenergika kontraindiziert.

Anwendung von Uterusrelaxantien in der Ambulanz

Zur Prophylaxe kann DUVADILAN bzw. DILATOL bei entsprechend disponierten Patientinnen peroral auch ambulant gegeben werden. Dies dürfte besonders den Arzt angehen, der einen Teil seiner Patientinnen ambulant behandelt. Voraussetzung ist natürlich, daß die Patientin zu Hause Bettruhe einhält und die Anordnungen ihres Hausarztes befolgt.

Weitergehende Versuche mit Uterusrelaxantien

Doch man gibt sich noch nicht mit dem heutigen Stand auf dem Gebiet der Abortus-imminens-Behandlung zufrieden. Um weniger Nebenwirkungen im Kreislaufsystem in Kauf nehmen zu müssen, sind z.B. in der Universitätsklinik Frankfurt andere Beta-Adrenergika in Erprobung, nämlich die Präparate DU 21200 und DU 29600 (10). Neben Beta-Adrenergika werden auch noch andere Substanzen, z.B. Äthanol (11) erprobt. Folgende Wirkungsmechanismen werden dabei angenommen: 1, ein hypophysär-thalamischer mit Hemmung der

- Produktion oder Freisetzung von Oxytocin,
- 2, ein uteriner Wirkungsmechanismus entweder mit Blockade der Oxytocin-Rezeptoren im Uterus oder einer Papaverin-ähnlichen Toko- und Tonolyse und
- 3, ein peripherer mit Erhöhung der Oxytocinaseaktivität.

Weiterhin sind in experimenteller Erprobung E-Prostaglandine, Diazoxide und Antioxytocine.

F ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde nach Literaturhinweisen und Beschreibungen der Medikamente DUVADILAN und DILATOL an Hand von 144 Fällen die Erfolgsquote dieser beiden Präparate bei der Behandlung von drohenden Aborten im Städt. Krankenhaus München-Harlaching untersucht. Bei der Bewertung wurden folgende Parameter aufgestellt:

- Absoluter Erfolg = Geburt eines lebensfähigen Kindes
- Teilerfolg = Verzögerung des Abortes um mehr als 20 Tage
- Mißerfolg = Verzögerung des Abortes um weniger als 20 Tage

Die Ergebnisse bei den Therapiemodifikationen zeigt Tabelle 8. Die Ergebnisse bezeugen die Wirksamkeit der Präparate vor allem in Anfangsstadien des Abortus imminens. Die Nebenwirkungen von DILATOL als Dauertropf sind geringer als bei DUVADILAN. Als Kontraindikationen gelten Herz- und Kreislauf labilität, Amnioninfektionsyndrom und Hyperthyreose. Zum Abschluß wurde auf die Entwicklung weiterer Substanzen auf dem Gebiet der medikamentösen Wehenhemmung hingewiesen.

Herrn Prof. Dr. Döring danke ich für die Überlassung des Themas und wertvolle Hinweise. Ebenfalls bin ich dem damaligen Oberarzt Herrn Dr. Brech für die Einführung in die Arbeitsweise zu Dank verpflichtet. Weiterhin danke ich meinem Freund und Kommilitonen Friedrich Blecha, der mir bei der Bearbeitung von ca. 800 Krankengeschichten tatkräftig zur Seite stand

Tab. 8: Zusammenfassung aller Ergebnisse
=====

DUVADILAN		DILATOL					
	konservativ	o. Inf.	n. Inf.	m. Shirodkar	konservativ	m. Shirodkar	
	m. Inf.	o. Inf.	n. Inf.	o. Inf.	m. Inf.	o. Inf.	m. Inf.
2 =	26 =	6 =	16 =	2 =	24 =	15 =	8 =
18, 2%	61, 9%	75%	89%	40%	68, 9%	93, 75%	88, 9%
*							
Teilerfolg	11 =	1 =	4 =	1 =	1 =	1 =	1 =
	26, 2%	5, 5%	11, 5%	6, 25%	11, 1%	11, 1%	11, 1%
Mißerfolg	9 =	5 =	2 =	1 =	3 =	7 =	
	81, 8%	11, 9%	25%	5, 5%	60%	20, 6%	

1 Frühgeburt in der 32 SSW: + nach ca. 10 Stunden
1 " " 34 SSW: lebt

* Ausnahmen:

G Literaturverzeichnis

1. BAILER, P. u. WOLFF, C.H.:
Wehenhemmung mit DILATOL
Der Landarzt 43 (1967) 14
2. BAYER, R.:
Symposin über Physiologie und Pathologie der
Wehentätigkeit, Würzburg 1964.
Testversuche zur Hemmung der Wehen an der
gebärenden Frau mit DUVADILAN-Vasodilan.
3. BICKENBACH, W.:
"Anatomie und Physiologie des Fetus"
aus SEITZ, AMREICH: "Biologie und Pathologie
des Weibes" Geburtshilfe 1. Teil
Urban & Schwarzenberg Berlin 1952
4. BISHOP, E.H. u. WOUTERSZ, T.B.:
Isoxsuprine, a myometrial relaxant
J. Obstet. Gynaec. 17 (1961) 442
5. BRAVO A.A. u. Mitarb.:
The Action of Isoxsuprine Hydrochloride on the
uterine Contractility
Obstet. Gynec. lat.-amer. 20 (1962) 111
6. BRÜCKE, F. u. Mitarb.: Zur Pharmakologie einer neuen gefäßerweiternden
Substanz aus der p-Oxy-Ephedrinreihe
Wiener klin. Wschr. 68 (1956) 183
7. DAVIS, M.E., PLOTZ, E.J., LÜPU, C.J. and EJARQUE, P.M.:
Fertility and Sterility 11 : 18 (1960)
8. HAUSCHILD, F. und MODERSOHN, D.:
Acta biol. med. german.
16 : 187 (1966)
9. HERTEL, H. BIETZ, A., BAILER, P.:
Kombination einer operativen und einer medika-
mentösen Behandlung bei isthmocervicaler Insuf-
fizienz während der Gravidität
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 29 (1969) Heft 1

10. HÜTER, J.: Situationsgerechte Toko- und Tonolyse in der Geburtshilfe
Medizinische Welt 21. Sept. 1968 Nr. 38
11. HÜTER, J.: Die Wehenhemmung mit Äthanol im Tierversuch im Druck
12. LISH, K. u. Mitarb.: A survey of the effects of Isoxsuprine on nonvascular smooth muscle
J. Pharmacolog. Exper. Therap. 129 (1960) 191
13. MOSLER, K.H. u. SCHWALM, H.: Vergleichende Untersuchungen tokolytisch und relaxierend wirkender Substanzen am isolierten Uterus
Zbl. Gynäk. 18 (1965) 603
14. WESTPHAL, U.: Endokrinologie 57 : 456 (1955)
15. WOLFF, C.H.: Tokometrische Untersuchungen während der intravenösen Applikation von DUVADILAN
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 26 (1966) 12
16. WOLFF, C.H.: Die medikamentöse Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit
Zschr.f.Geburtshilfe und Gynäkologie 167. Bd. (1967) 1. Heft
17. WOLFF, C.H.: Untersuchungen zur Frage der Wehenhemmung
Habilitationsschrift, Gießen 1968
18. WOLFF, C.H.: Therapeutische Maßnahmen zur Senkung der Frühgeburtenhäufigkeit
Deutsches Ärzteblatt 33 (1970) 2471 - 2476

Lebenslauf

=====

Am 16.10.1947 wurde ich in Schliersee/Obb. als Sohn des Bergmannes Gregor Terletzki geboren. In Hausham besuchte ich die Volksschule für vier Jahre. Danach ging ich ein Jahr lang in die Heimvolksschule Fürstenried bei München, da ich zunächst vorhatte, Priester zu werden. Nach einem Jahr verließ ich jedoch dieses Heim und besuchte acht Jahre lang das Gymnasium Tegernsee, wo ich 1967 das Abitur bestand. Schon als Zwölfjähriger interessierte mich der Arztberuf. Seit dem Wintersemester 1967/68 studiere ich in München Medizin, wo ich auch nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach weiteren sechs Semestern habe ich mich zur medizinischen Staatsprüfung angemeldet, welche ich am 20.6.73 bestand.

